

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 61-109717

(43) Date of publication of application : 28.05.1986

(51)Int.Cl.

A61K 31/365  
// C07D309/32

**(21)Application number : 59-232012**

(71)Applicant : BEPPU TERUHIKO

(22)Date of filing : 02.11.1984

(72)Inventor : BEPPU TERUHIKO

**(54) ANTITUMOR AGENT**

**(57)Abstract:**

**PURPOSE:** An antitumor agent comprising leptmycin B as an active ingredient.

**CONSTITUTION:** An antitumor agent containing leptomycin B shown by the formula is used against tumor diseases of warm-blooded animals. The antitumor agent can be administered by parenteral administration such as an intravenous injection, intramuscular injection, etc. and oral administration besides hypodermic injection. A dose to adult differs depending upon a target disease, administration path, times of administration, period, etc., and it is usually 0.1-5mg daily once or several times. The antitumor agent may be used with a nitrosourea drug such as ACNU, BCNU, etc., cisplatin, daunomycin, adriamycin, mitomycin C, or etoposide, etc., and can be prepared by any conventional method for administration.



## LEGAL STATUS

**[Date of request for examination]**

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

**[Date of final disposal for application]**

**[Patent number]**

**[Date of registration]**

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

**[Date of extinction of right]**

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭61-109717

⑬ Int.Cl.<sup>4</sup>

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 昭和61年(1986)5月28日

A 61 K 31/365  
// C 07 D 309/32

ADU

6640-4C

審査請求 未請求 発明の数 1 (全3頁)

⑮ 発明の名称 抗腫瘍剤

⑯ 特 願 昭59-232012

⑰ 出 願 昭59(1984)11月2日

⑱ 発 明 者 別 府 輝 彦 東京都杉並区堀ノ内1の5の21  
 ⑲ 出 願 人 別 府 輝 彦 東京都杉並区堀ノ内1の5の21  
 ⑳ 代 理 人 弁理士 櫻 出 庄 治

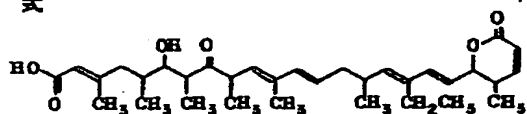
## 明 細 書

## 1. 発明の名称

抗腫瘍剤

## 2. 特許請求の範囲

式

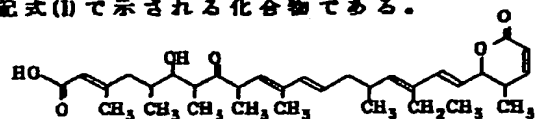


で示されるレプトマイシンB (Leptomycin B) を有効成分とする抗腫瘍剤。

## 3. 発明の詳細な説明

本発明は放線菌の生産する抗生物質レプトマイシンBを有効成分とする抗腫瘍剤に関する。

本発明の有効成分であるレプトマイシンBは本発明者らによつて発見された抗生物質で、下記式(I)で示される化合物である。



(I)

レプトマイシンBについてはザ・ジャーナル・オブ・アンチバイオティクス〔(The Journal of Antibiotics) 36巻, 639~650頁, 1983年〕に詳細に報告されている。

今回、発明者は本物質の生物活性について鋭意研究を続けた結果、本物質が今まで知られていなかった抗腫瘍活性を有することを見出し、本発明を完成した。

すなわち、レプトマイシンBはマウスに移植したP388細胞、ルイス・ラング・カルチノーマ細胞、B16メラノーマ細胞およびエーリツヒ・カルチノーマ細胞等に対して強い抗腫瘍作用を示した。

従つて、レプトマイシンBはこれらの腫瘍性疾患を対象とする抗腫瘍剤として人を含む温血動物に対して使用される。その投与形態としては皮下注射の他、静脈内注射、筋肉内注射などの非経口投与及び経口投与法があげられる。その成人に対する投与量は対象疾患、投与経路、投与回数、期間等によつて異なるが、通常は1

特開昭61-109717(2)

日 0.1~5 mg を 1 回~数回に分けて投与する。またレプトマイシン B は他の制癌剤、例えば ACNU、BCNU 等のニトロソウレア系薬剤、シスプラチン、5-FU、ダウノマイシン、アドリアマイシン、マイトマイシン C またはユトキシドなどと併用してもよい。更にレプトマイシン B は任意慣用の方法で投与用に調製することができる。従つて本発明は医薬として好適なレプトマイシン B を含有する製剤、組成物をも包含するものである。

注射用組成物は単位投与量アンプル、あるいは多投与量容器中に提供される。組成物は懸濁化剤、安定化剤、分散剤のような添加剤を含んでいてもよく、通常は使用する前に適当な溶媒、例えば発熱物質を含まない滅菌水性媒体で再溶解せしめる粉末であつてもよい。このような製剤は例えばレプトマイシン B をアセトンに溶解してバイアルに分注し、水を加えて凍結乾燥することによつて調製される。さらに輸口用組成物は投与に適当な量のレプトマイシン B を含有

シシン B 投与群の平均生存日数 (T) と無処置対照群の平均生存日数 10.6 日 (C) とから、延命増加率  $= (T/C - 1) \times 100\%$  として示した。その結果を第 1 表に示す。

## 実施例 2

C57BL マウス (1 群 5 匹、6 週令) の腹腔内にルイス・ラング・カルチノーマ細胞 (マウス肺癌由来) または B16・メラノーマ細胞 (黒色腫由来) をそれぞれ  $1 \times 10^6$  個移植した。無処置対照群の平均生存日数はそれぞれ 12.2 日および 22.8 日であつた。これらの腫瘍細胞の移植後、実施例 1 と同様のスケジュールにて投与を行い、本物質投与による平均生存日数の増加率を同様に求めた。

その結果を第 1 表に示す。

## 実施例 3

ddY マウス (1 群 5 匹、6 週令) の腹腔内にマウス肉腫由来エーリツヒ・カルチノーマ細胞  $2.5 \times 10^6$  個を移植した。平均生存日数は 21.1 日であつた。レプトマイシン B を実施例 1 と同様

する錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、シロップ剤などによつて提供される。なお、レプトマイシン B のマウスに対する急性毒性 ( $LD_{50}$  値) は静脈内投与で 12.5 mg/kg であり、SV-40 で形質転換した C3H-2K 細胞に対する細胞毒性の最小濃度は  $1 \sim 10 \mu g/ml$  である。

次に、実施例および製剤例をあげて、本発明を更に具体的に説明する。

## 実施例 1

CDF<sub>1</sub> マウス (一群 5 匹、6 週令) の腹腔内にマウス白血腫由来 P388 細胞  $1 \times 10^5$  個を移植した。レプトマイシン B を少量のメタノールに溶解し、更に 0.05 滴の Tween 80 を含む 0.85 滴生理食塩水に溶解し、メンブレンフィルターで滅菌濾過し、その溶液を、腫瘍細胞を移植した後に 1 回投与 (1 日目)、3 回投与 (1, 3, 5 日目) または 5 回投与 (1, 2, 3, 4, 5 日目) とそれぞれのスケジュールに依り腹腔内に投与した。

レプトマイシン B の抗腫瘍作用はレプトマイ

シンのスケジュールで投与を行い、本物質投与による平均生存日数の増加率を同様に求めた。

その結果を第 1 表に示す。

特開昭61-109717(3)

第 1 表

レプトマイシンBのマウスにおける抗腫瘍活性

投与スケジュール	レプトマイシンB 1回投与量 (mg/kg)	延命増加率(%)			
		P388 <sup>1)</sup>	ルイス <sup>2)</sup>	B16 <sup>3)</sup>	エーリツピ <sup>4)</sup>
1回(生理食塩水)	—	0	0	0	0
1回 (1日目投与)	1.25	—	31	0	36
	0.625	19	—	3	0
	0.313	14	21	6	63
	0.156	13			39(1)*
	0.078				14
3回 (1,3,5日目 投与)	1.25	23	—13	6	114(1)*
	0.625	23	34	11	49(1)*
	0.313	19	13	24	60
	0.156	11	30	15	55(1)*
	0.078	14			72
	0.039				24
5回 (1,2,3,4,5 日目投与)	0.625	—45			—4
	0.313	4	—42	—18	97(2)*
	0.156	47	102	14	125(1)*
	0.078	40	48	32	53(1)*
	0.039	19	52	43	30

- 1) P388 白血病細胞  $1 \times 10^5$ /CDF<sub>1</sub> マウス  
 2) ルイス・ラング・カルチノーマ細胞  $1 \times 10^6$ /C57BLマウス  
 3) B16・メラノーマ細胞  $1 \times 10^6$ /C57BL マウス  
 4) エーリツピ・カルチノーマ細胞  $2.5 \times 10^6$ /ddY マウス  
 \* ( )内完全治癒マウス数(5匹中)

## 製剤例 1 経口用カプセル剤

レプトマイシンB	1 ㍉
乳 糖	48 ㍉
トウモロコシ澱粉	50 ㍉
ステアリン酸マグネシウム	1 ㍉

計 100 ㍉

上記処方粉末を混合し、30メッシュのふるいを通した後、この粉末100㍉をゼラチンカプセルに入れ、カプセル剤とした。

特許出願人 別 府 輝 彦  
 代理人弁護士 櫻 出 庄 治